

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро



(43) Дата международной публикации:
17 января 2002 (17.01.2002)

РСТ

(10) Номер международной публикации:
WO 02/03910 A2

(51) Международная патентная классификация⁷:
A61K

(21) Номер международной заявки: PCT/RU01/00276

(22) Дата международной подачи:
9 июля 2001 (09.07.2001)

(25) Язык подачи: русский

(26) Язык публикации: русский

(30) Данные о приоритете:
2000118424 13 июля 2000 (13.07.2000) RU

(71) Заявитель и

(72) Изобретатель: ЯКУБОВСКАЯ Ранса Ивановна
[RU/RU]; 119270 Москва, ул. 3-я Фрунзенская, д. 6,
кв. 198 (RU) [YAKUBOVSKAYA, Ralsa Ivanovna,
Moscow (RU)].

(72) Изобретатели; и

(75) Изобретатели/Заявители (только для (US)): БОЙКО
Анна Владимировна [RU/RU]; 129164 Москва, ул.
Кибальнича, д. 2, корп. 1, кв. 297 (RU) [BOYKO,
Anna Vladimirovna, Moscow (RU)]. НЕМЦОВА
Елена Романовна [RU/RU]; 123448 Москва,
проспект маршала Жукова, д. 50, кв. 27 (RU)
[NEMTSOVA, Elena Romanovna, Moscow (RU)].
ОСИПОВА Надежда Анатольевна [RU/RU];
117571 Москва, проспект Вернадского, д. 119, кв.
151 (RU) [OSIPOVA, Nadezhda Anatolievna, Mos-
cow (RU)]. СЕРГЕЕВА Татьяна Владимировна
[RU/RU]; 125195 Москва, ул. Фестивальная, д. 41,
кв. 107 (RU) [SERGEEVA, Tatyana Vladimirovna,

Moscow (RU)]. ЧИССОВ Валерий Иванович
[RU/RU]; 123364 Москва, ул. Свободы, д. 61,
корп. 2, кв. 252 (RU) [CHISSOV, Valery Iva-
novich, Moscow (RU)].

(74) Агент: АНДРУЩАК Галина Николаевна, ЗА-
КРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «ПА-
ТЕНТНЫЙ ПОВЕРЕННЫЙ»; 111250 Москва, ул.
Авиамоторная, д. 53 [JOINT STOCK COMPANY
"PATENT ATTORNEY", Moscow (RU)].

(81) Указанные государства (национально): AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN,
CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM,
HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
NO, NZ, PL, PT, RO, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,
TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW.

(84) Указанные государства (регионально): ARIPO па-
тент (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZW), евразийский патент (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), патент ОАПИ (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Опубликована

Без отчёта о международном поиске и с повтор-
ной публикацией по получению отчёта.

В отношении двухбуквенных кодов, кодов языков и дру-
гих сокращений см. «Пояснения к кодам и сокращениям»,
публикуемые в начале каждого очередного выпуска Бюл-
летеня РСТ.

(54) Title: ANTIBACTERIAL, ANTIOXIDANT, IMMUNOMODULING AND ANTICANCEROGENIC PREPARATION
AND METHOD FOR USING SAID PREPARATION

(54) Название изобретения: АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ АНТИОКСИДАНТНЫЙ, ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ И
АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЙ ПРЕПАРАТ И СПОСОБ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Abstract: The invention relates to medicine, in particular an antibacterial, antioxidant, detoxicating, immunomodulating and anticarcinogenic preparation. The inventive preparation comprises human lactoperrin as an active agent and pharmaceutically acceptable additives used for production of medicaments, and/or medicaments containing the preparation and pharmaceutically acceptable additives, i.e.: a liquid for intravenous injection, a liquid for intracavitary or intravesical injection, a liquid for peroral injection, a liquid for treating a wound surface, a liquid for intranasal application or in the form of eye drops, an ointment, bolus for peroral application, a suppository for rectal and intravaginal application and pills. The inventive method can be used for preventing and curing diseases with the aid of the preparation containing the human lactoferrin. The invention makes it possible to develop a preparation and a medicament based thereon for a moderate cost.

[Продолжение на след. странице]

WO 02/03910 A2

Изобретение заключается в том, что препарат содержит человеческий лактоферрин в качестве активного вещества и фармацевтически приемлемые добавки, предназначенный для изготовления лекарственных средств, и/или лекарственные средства, содержащие препарат и фармацевтически приемлемые носители: раствор для внутривенного введения, раствор для внутриполостного или внутрипузырного введения, раствор для перорального введения, раствор для обработки раневых поверхностей, раствор для интраназального применения или в форме глазных капель, мазь, болусы для перорального применения, суппозитории для ректального или интравагинального применения, таблетки. Способ профилактики и/или лечения заболеваний с использованием препарата, содержащего лактоферрин человека. Изобретение обеспечивает создание доступного по стоимости препарата и лекарственных средств на его основе.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ, АНТИОКСИДАНТНЫЙ, ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ И АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЙ ПРЕПАРАТ И СПОСОБ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

ОПИСАНИЕ

5

Область техники

Группа изобретений относится к лекарственным препаратам, содержащим полипептиды, а именно лактоферрин человека, и способам их применения.

Предшествующий уровень техники

Известна фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики
10 воспалительных заболеваний в ротовой полости, в частности афтозного стоматита, вызванного хроническим введением противоопухолевых препаратов, включающая белок, принадлежащий к классу трансферринов/лактоферринов и фармацевтически подходящий носитель (EP 0730868 A1). К причинам, препятствующим достижению описанного ниже лечебного эффекта при использовании известной
15 фармацевтической композиции, относится ограничение по ассортименту лекарственных форм и способам введения препарата в организм.

Известен также антиоксидантный препарат, включающий лактоферрин и предназначенный для внутривенного введения (Коррекция гомеостаза у онкологических больных препаратом лапрот, "Российский онкологический журнал",
20 изд. "Медицина", N 2, 1996 г.). К причинам, препятствующим достижению описанного ниже лечебного эффекта, относится ограничение по применяемым лекарственным формам.

Наиболее близким препаратом того же назначения к заявляемому изобретению по совокупности признаков является препарат для лечения местных осложнений
25 консервативного противоопухолевого лечения в орофарингеальной зоне (патент РФ №2099065, публ. 20.12.97, Бюл. №35), принят за прототип. Известный препарат выполнен в форме желатиновых боллосов, содержащих лактоферрин женского молока в количестве 6 мг лактоферрина на боллос. К причинам, препятствующим достижению описанного ниже лечебного эффекта при использовании известного

препарата, принятого за прототип, относятся:

- частный случай используемой лекарственной формы;
- ограничения по способам введения препарата в организм;
- ограничения по показаниям к применению препарата.

- 5 Известен способ лечения и профилактики инфекций, воспалений и/или опухолей при помощи лактоферрина и/или лактоферрицина, заключающийся в пероральном введении фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество лактоферрина и/или лактоферрицина в форме гидролизата (WO 98/06425). К причинам, препятствующим достижению описанного ниже лечебного
- 10 эффекта при использовании известного препарата, относятся:

- отсутствие данных о конкретном составе различных лекарственных форм;
 - условия использования в лечебном процессе лактоферрина коровы, в то время, как известно, что лактоферрин коровы является иммуногенным для человека, и его внутривенное, внутримышечное, подкожное, внутримышечное применение
- 15 невозможно, так как даже в низких дозах оно может вызвать аллергический шок.

- Наиболее близким способом того же назначения к заявляемому изобретению по совокупности признаков является терапевтическое применение лактоферрина для профилактики или лечения инфекционных заболеваний, вызванных грамположительными патогенными бактериями. В соответствии с известным
- 20 способом лактоферрин применяют в форме жидкого препарата, твердого препарата, иммобилизованным или адсорбированным на инертном носителе (EP 0753308 A2), принят за прототип. К причинам, препятствующим достижению описанного ниже лечебного эффекта при использовании известного препарата, относится ограниченность области применения лечением инфекционных заболеваний,
- 25 вызванных определенным видом патогенных микроорганизмов (грамположительных), локальный способ воздействия и невозможность использования для внутривенного введения в организм.

Раскрытие изобретения

- Заявляемая группа изобретений направлена на решение единой задачи -
- 30 создания доступного по стоимости препарата и лекарственных средств на его основе, обладающих антибактериальным, антиоксидантным, детоксицирующим, противовоспалительным, иммуномодулирующим и антиканцерогенным действием, пригодных как для локального применения, так и для воздействия на организм в

целом, а также конкретных способов применения лекарственных форм для профилактики и/или лечения целого ряда заболеваний и патологических состояний. Использование в фармацевтической и клинической практике заявляемого препарата и способов его применения позволяет достичь нескольких 5 технических, лечебных и экономических результатов:

препарат биосовместим с организмом человека и терапевтически высокоэффективен;

препарат совместим с любыми фармацевтически пригодными носителями: растворителями, мазями, желеобразующими веществами, наполнителями;

10 препарат пригоден для изготовления лекарственных средств, предназначенных для лечения заболеваний различной локализации;

на основе препарата могут быть изготовлены лекарственные средства любой требуемой концентрации;

препарат удобен в хранении и транспортировке;

15 лекарственные средства, изготовленные на основе препарата, могут быть введены в организм практически любым из известных способов: перорально, внутривенно, внутримышечно, внутрисуставно, в виде глазных капель, ингаляций, мазей и др.;

использование в клинической практике лекарственных средств, изготовленных 20 на основе препарата, позволяет осуществлять как локальное воздействие, так и на организм в целом;

препарат доступен по цене, его применение в лечебной практике экономически оправдано.

Указанные единые технические, лечебные и экономические результаты при 25 осуществлении группы изобретений по объекту препарат достигаются за счет того, что так же, как известный препарат для лечения местных осложнений консервативного противоопухолевого лечения в орофарингеальной зоне, заявляемый препарат содержит лактоферрин человека в качестве активного вещества и фармацевтически приемлемые добавки. Особенность заявляемого 30 препарата заключается в том, что он имеет состав: лактоферрин человека 10,0% - 90,0%, фармацевтически приемлемые добавки - остальное, и предназначен для изготовления лекарственных средств, содержащих препарат и фармацевтически приемлемые носители, для внутривенного, или внутримышечного, или внутрисуставного, или перорального введения, или для интраназального

применения, или в форме глазных капель, или в форме мази, или в форме болюсов для перорального применения, или в форме таблеток для перорального применения, или в форме суппозиториев для ректального или интравагинального применения.

5 При этом конкретные лекарственные средства имеют следующий состав:

раствор для внутривенного введения с концентрацией основного действующего вещества 0,01 - 0,025%;

раствор для внутриполостного или внутрипузырного введения с концентрацией основного действующего вещества 0,05 - 0,3%;

10 раствор для перорального введения с концентрацией основного действующего вещества 0,01 - 0,4%;

раствор для обработки раневых поверхностей с концентрацией основного действующего вещества 0,1 - 0,3%;

раствор для интраназального применения или в форме глазных капель с
15 концентрацией основного действующего вещества 0,075 - 0,3%;

мазь с концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%;

болюсы для перорального применения с концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%;

суппозитории для ректального или интравагинального применения с
20 концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%;

таблетки с содержанием основного действующего вещества 1 - 5%.

Указанные единые технические, лечебные и экономические результаты при осуществлении группы изобретений по объекту способ применения достигаются за счет того, что заявляемый способ так же, как известный способ профилактики или
25 лечения воспалительных и инфекционных заболеваний, токсических состояний, осуществляют при помощи фармацевтической композиции, содержащей лактоферрин. Особенность заявляемого способа заключается в том, что для профилактики и/или лечения заболеваний используют препарат, содержащий лактоферрин человека в качестве основного действующего вещества, и/или
30 лекарственные формы, изготовленные на основе препарата, в качестве антибактериальных и/или антиоксидантных, и/или противовоспалительных, и/или детоксицирующих, и/или иммуномодулирующих, и/или антиканцерогенных средств.

Для осуществления лечебного процесса лекарственные средства, содержащие

препарат, вводят в организм в следующих концентрациях и дозах:

для профилактики и/или лечения токсикозов различной этиологии, инфекций, воспалений применяют внутривенное введение раствора с концентрацией основного действующего вещества 0,01 - 0,025%, в разовой дозе 40 - 60 мг, 1 - 2 раза в день в течение 3 - 10 дней;

для профилактики и/или лечения инфекций, воспалений в полых органах применяют внутриполостное или внутрипузырное введение раствора с концентрацией основного действующего вещества 0,05 - 0,3% в количестве 50 - 100 мл, в зависимости от объема полости, 1 - 3 раза в день в течение 5 - 30 дней;

10 для очищения ран, гнойных полостей и ускорения грануляции применяют раствор с концентрацией основного действующего вещества 0,1 - 0,3%, 2 - 3 раза в день при экспозиции 1 - 4 часа в течение 3 - 15 дней;

для профилактики и/или лечения ринитов и конъюнктивитов различной этиологии применяют раствор с концентрацией основного действующего вещества 15 0,075 - 0,3%, в виде капель в нос 5 - 6 раз в день по 3 - 5 капель в каждую ноздрю или в виде глазных капель 3 - 4 раза в день по 1 - 2 капли в каждый глаз, соответственно, в течение 3 - 7 дней;

для профилактики и/или лечения токсических состояний, инфекций и/или воспалений в органах желудочно-кишечного тракта применяют внутрь раствор с 20 концентрацией основного действующего вещества 0,01 - 0,4%, в разовой дозе 40 - 60 мг 1 - 3 раза в день через 2 часа после еды в течение 3 - 15 дней;

для профилактики возникновения злокачественных опухолей применяют внутрь раствор с концентрацией основного действующего вещества 0,01 - 0,4%, в разовой дозе 40 - 60 мг 1 раз в день через 2 часа после еды в течение 30 дней; курс 25 профилактического приема повторяют 2 - 3 раза в год;

для профилактики и/или лечения инфекций и/или воспалений в желудке и кишечнике применяют таблетки с содержанием основного действующего вещества 1 - 5%, в разовой дозе 40 - 60 мг основного вещества 2 - 3 раза в день через 2 часа после еды в течение 3 - 15 дней;

30 для профилактики возникновения злокачественных опухолей применяют внутрь таблетки с содержанием основного действующего вещества 1 - 5%, в разовой дозе 40 - 60 мг основного вещества 1 раз в день через 2 часа после еды в течение 30 дней; курс профилактического приема повторяют 2 - 3 раза в год;

для профилактики и/или лечения инфекций и/или воспалений в ротовой

полости и/или пищеводе применяют болюсы, предназначенные для медленного рассасывания в ротовой полости, с концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%, в разовой дозе 6 - 30 мг основного вещества;

для профилактики и/или лечения инфекций и/или воспалений кожи и 5 слизистых применяют мази с концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%;

для профилактики и/или лечения инфекций и/или воспалений в прямой кишке и/или в цервикальном канале применяют суппозитории с концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%, в разовой дозе 2 - 10 мг основного вещества 5 - 6 10 раз в день путем введения суппозитория в прямую кишку и/или интравагинально соответственно.

Сущность изобретения заключается в следующем. Заявляемый препарат содержит в качестве основного действующего вещества лактоферрин человека, известный своим антибактериальным, антиоксидантным, детоксицирующим, 15 противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Лактоферрин человека может быть выделен из женского молока и другого биологического материала человека, а также получен генно-инженерным или трансгенным способами. Основным существенным отличием заявляемого препарата от всех ранее известных лекарственных средств, содержащих лактоферрин, является то, что 20 он представляет собой концентрат в форме порошка, совместимый с любыми фармацевтически пригодными носителями. Высокая степень очистки лактоферрина, входящего в состав препарата, а также оптимально определенное соотношение активного вещества и фармацевтически приемлемых добавок обеспечивает надежность и безопасность его применения в лечебном процессе. Заявляемые 25 пределы концентрации лактоферрина в препарате позволяют сохранить лактоферрин в нативном состоянии, т.е. в состоянии максимальной физиологической активности. Препарат является исходным продуктом для приготовления перечисленных выше лекарственных средств. Количество лактоферрина в различных фармацевтически пригодных носителях строго 30 детерминировано в каждой лекарственной форме в зависимости от необходимости сохранения гликопротеида в физиологически активной форме, а также от целесообразности введения в лекарственную форму определенных количеств этого физиологически активного вещества. Из экспериментальных и клинических данных известно, что имеются предельные дозы лактоферрина человека (как разовые, так и

курсовые), ниже которых препараты на его основе не эффективны, а выше - могут вызывать серьезные побочные реакции. Оптимальные дозы введения лактоферрина определены в заявляемом способе применения. Заявлены также курсовые дозы лекарственных средств, изготовленных на основе препарата, содержащего 5 лактоферрин человека, которые целесообразно применять при различных патологических состояниях. В зависимости от заболевания и способа введения они варьируют, но в то же время имеют определенные пределы.

Промышленная применимость

Заявляемый препарат, а также лекарственные средства, изготовленные на его 10 основе, прошли клинические испытания. О высокой лечебной эффективности препарата свидетельствуют следующие клинические примеры его применения.

1. Внутривенное введение.

Больной К. Диагноз: рак желудка, состояние после субтотальной резекции желудка, внутриполостного введения 5-фторурацила в микросферах. 15 Сопутствующие заболевания: желчекаменная болезнь, аневризма аорты. В послеоперационном периоде у больного развился токсический гепатит. После 3-кратного внутривенного введения препарата (разовая доза 50 мг, курсовая 150 мг) выявлено: снижение уровня общего и прямого билирубина в сыворотке крови 108/86 мкмоль/л → 8,55/4,1 мкмоль/л. Токсический гепатит купирован.

20 Больной П. Диагноз: первично-множественный синхронный рак; центральный рак n/доли левого легкого T2NxMO, рак средней трети пищевода T2NxMO. Препарат вводили внутривенно перед курсом лучевого лечения. После 3-кратного введения (разовая доза 50 мг, курсовая 150 мг) субъективно отмечалось уменьшение проявлений ракового токсикоза, уменьшение слабости, появление аппетита. 25 Последующее лучевое лечение (по схеме динамического фракционирования дозы до СОД 32 Гр) без лучевых реакций.

Больной Л. Диагноз: рак толстой кишки III стадии. Состояние после хирургического лечения. В послеоперационном периоде каловый перитонит, сепсис, полиорганная недостаточность. Больному проводилась антибактериальная и 30 противовоспалительная терапия без положительной динамики. Дополнение традиционной терапии внутривенным введением препарата (разовая доза 50 мг, курсовая доза 150 мг) и промывание брюшной полости препаратом сопровождалось положительной динамикой, нормализацией биохимических и морфологических

показателей крови. Гнойно-септические процессы купированы в результате лечения.

2. Внутриполостное введение препарата.

Больной Д. Диагноз: рак легкого III стадии, состояние после хирургического 5 лечения. В послеоперационном периоде эмпиема плевры, свищ. Микробиологический анализ жидкости из плевральной полости: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermis*. Препарат вводили внутривнутриплеврально в течение 40 дней через день в разовой дозе 25 мг. Отмечено исчезновение патогенной флоры в жидкости из плевральной полости на 40 день наблюдения.

10 Больной Х. Диагноз: рак мочевого пузыря II стадии T2N0M0. Состояние после резекции мочевого пузыря, лучевой терапии. Острый пиелонефрит, цистит. Внутривнутрипузырное введение препарата в разовой дозе 25 мг ежедневно в течение 10 дней привело к купированию явлений пиелонефрита, цистита.

3. Мазь, содержащая препарат.

15 Больная К. Диагноз: рак правой молочной железы II стадии, T1N1M0. Состояние после комбинированного лечения: хирургическое и лучевая терапия в 1998 г. В 1999 году диагностировано метастатическое поражение костной ткани, костного мозга. Состояние в процессе проведения 4 курса ПХТ: навельбин, 5-фторурацил. На фоне проводимой химиотерапии у больной развился флебит с 20 болевым синдромом на левой руке. В течение 5 дней больной проводили аппликации с троксевазиновой мазью. Однако сохранялся болевой синдром с гиперемией кожи по ходу вены. На 6-ой день назначена мазь, содержащая препарат. Гиперемия по ходу вены исчезла. Болевой синдром купирован.

Больная Р. Диагноз: рак культи шейки матки III стадии. T3N4M0.

25 В процессе проведения химиолучевого лечения: 5-фторурацил, платидиам, дистанционная и внутривнутриполостная лучевая терапия, у больной развился выраженный сливной эпителиит на слизистой культи шейки матки. При применении мази, содержащей препарат для обработки культи шейки матки, отмечено уменьшение проявлений эпителиита. Специфическое лечение было 30 проведено без перерыва и завершено в полном объеме. По окончании лечения на слизистой культи шейки матки остаточные явления слабо выраженного эпителиита.

4. Желатиновые боллусы, содержащие препарат.

Больная Б. Диагноз: лимфосаркома периферических лимфоузлов II стадии. При проведении курса ПХТ: эндоксан, винкристин, этопозид, у больной отмечено

возникновение небольшого участка некротического эпителиита на слизистой полости рта. При применении желатиновых болюсов, содержащих препарат, очищение изъязвленного участка на 2 день, начало эпителизации через 3 дня.

Больной П. Диагноз: рак слизистой полости рта IV стадии.

5 При проведении 1-ой половины химиолучевого лечения: 5-фторурацил, цисплатин, лучевая терапия СОД 22 Гр, у больного развился сливной эпителиит слизистой полости рта, что потребовало прекращения специфического лечения и проведения симптоматической терапии. При применении желатиновых болюсов, содержащих препарат, купирование сливного эпителиита на 7 день. Лучевая
10 терапия продолжена и завершена в запланированном объеме. При проведении 2-ой половины химиолучевого лечения желатиновые болюсы, содержащие препарат, применяли профилактически с начала проведения специфического лечения. Несмотря на имеющиеся к моменту начала лечения признаки островкового эпителиита на слизистой полости рта, лечение проведено без перерывов в
15 запланированном объеме. По окончании лечения: гиперемия слизистой полости рта.

5. Пероральный прием раствора, содержащего препарат.

Больная З. Диагноз: рак шейки матки III стадии $T_3N_xM_0$. При проведении сочетанного лучевого (дистанционного и внутриместного) лечения у больной развились явления энтероколита. Пероральный прием раствора, содержащего
20 препарат, в разовой дозе 50 мг (по лактоферрину) в течение 7 дней способствовал купированию энтероколита. Лучевая терапия без перерыва в полном объеме.

Больная К. Диагноз: рак желудка IV стадии $T_4M_1M_0$, состояние после хирургического лечения. При проведении 1-й половины дистанционной лучевой терапии до СОД 30 Гр у больной отмечены явления диспепсии, тошноты, боли в
25 области эпигастрия. Пероральный прием раствора, содержащего препарат, в разовой дозе 50 мг в течение 7 дней купировал диспепсию, уменьшил болевой синдром. Лучевая терапия без перерывов завершена в полном объеме. При проведении 2-ой половины дистанционной лучевой терапии до СОД 50 Гр раствор, содержащий препарат, применяли профилактически в разовой дозе 50 мг в течение 5 дней.
30 Специфическое лечение без реакций.

6. Ректальные суппозитории, содержащие препарат.

Больная Е. Диагноз: рак шейки матки III стадии. При проведении сочетанной (дистанционной и внутриместной) лучевой терапии у больной отмечены явления ректита. Применение ректальных суппозиториев, содержащих препарат, привело к

купированию ректита на 3 день. Лучевая терапия проведена без перерыва в полном объеме.

7. Глазные и интраназальные капли, содержащие препарат.

Больная Я. Диагноз: кератоконъюнктивит: тяжесть век, слезотечение, светобоязнь, гиперемия и разрыхленность слизистой оболочки. Применение 5 глазных капель, содержащих препарат, привело к купированию конъюнктивита на 2-й день.

Больная С. Диагноз: двухстороннее острое воспаление придаточных пазух носа. Жалобы на чувство давления в области пазух носа, головная боль, слабое 10 слизистогнойное отделение из пазух носа. Интраназальное применение раствора, содержащего препарат, способствовало увеличению гнойного отделяемого и очищению пазух носа на 7-й день.

Таким образом, заявляемая группа изобретений соответствует требованию единства изобретения, поскольку группа разнообъектных изобретений образует 15 единый изобретательский замысел, причем один из заявляемых объектов группы - антибактериальный, антиоксидантный, детоксицирующий, иммуномодулирующий и антиканцерогенный препарат, содержащий лактоферрин человека в качестве основного действующего вещества и фармацевтически приемлемые добавки, предназначенный для изготовления лекарственных средств, и/или лекарственные 20 средства, содержащие препарат и фармацевтически приемлемые носители, предназначен для осуществления другого заявляемого объекта группы - способа профилактики и/или лечения заболеваний с использованием препарата, содержащего лактоферрин человека в качестве основного действующего вещества, и/или лекарственных форм, изготовленных на основе препарата, в качестве 25 антибактериальных, и/или антиоксидантных, и/или противовоспалительных, и/или детоксицирующих, и/или иммуномодулирующих, и/или антиканцерогенных средств.

Заявляемая группа изобретений соответствует требованиям патентоспособности по критериям новизны, изобретательского уровня и 30 промышленной применимости. Заявляемая группа изобретений обладает рядом преимуществ по сравнению с используемыми в настоящее время препаратами на основе лактоферрина и способами их клинического применения.

А именно:

препарат биосовместим с организмом человека и терапевтически

высокоэффективен,

препарат совместим с любыми фармацевтически пригодными носителями: растворителями, мазями, желеобразующими веществами;

препарат пригоден для изготовления лекарственных средств, предназначенных
5 для лечения заболеваний различной локализации;

на основе препарата могут быть изготовлены лекарственные средства любой требуемой концентрации;

препарат удобен в хранении и транспортировке;

лекарственные средства, изготовленные на основе препарата, могут быть
10 введены в организм практически любым из известных способов: перорально, внутривенно, внутримышечно, внутримышечно, в виде глазных капель, ингаляций, мазей и др.;

использование в клинической практике лекарственных средств, изготовленных на основе препарата, позволяет осуществлять как локальное воздействие, так и на
15 организм в целом;

лекарственные средства на основе препарата, содержащего лактоферрин человека, могут быть изготовлены в условиях любой клиники или аптеки;

препарат доступен по цене, его применение в лечебной практике экономически оправдано.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антибактериальный, антиоксидантный, детоксицирующий, иммуномодулирующий и антиканцерогенный препарат, содержащий лактоферрин человека в качестве основного действующего вещества и фармацевтически приемлемые добавки, *отличающийся* тем, что препарат содержит указанные компоненты в следующих соотношениях, мас. %:
- | | |
|------------------------------------|-------------|
| Лактоферрин человека | 10,0 - 90,0 |
| Фармацевтически приемлемые добавки | Остальное |
2. Лекарственное средство по п.1, *отличающееся* тем, что оно выполнено в форме раствора для внутреннего введения с концентрацией основного действующего вещества 0,01 - 0,025%.
- 10 3. Лекарственное средство по п.1, *отличающееся* тем, что оно выполнено в форме раствора для внутримышечного или внутривенного введения с концентрацией основного действующего вещества 0,05 - 0,3%.
4. Лекарственное средство по п.1, *отличающееся* тем, что оно выполнено в форме раствора для перорального введения с концентрацией основного действующего вещества 0,01 - 0,4%.
- 15 5. Лекарственное средство по п.1, *отличающееся* тем, что оно выполнено в форме раствора для обработки раневых поверхностей с концентрацией основного действующего вещества 0,1 - 0,3%.
6. Лекарственное средство по п.1, *отличающееся* тем, что оно выполнено в форме раствора для интраназального применения или в форме глазных капель с концентрацией основного действующего вещества 0,075 - 0,3%.
- 20 7. Лекарственное средство по п.1, *отличающееся* тем, что оно выполнено в форме мази с концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%.
8. Лекарственное средство по п.1, *отличающееся* тем, что оно выполнено в форме болусов для перорального применения с концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%.
- 25 9. Лекарственное средство по п.1, *отличающееся* тем, что оно выполнено в форме суппозиторий для ректального или интравагинального применения с концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%.
- 30 10. Лекарственное средство по п.1, *отличающееся* тем, что оно выполнено в форме таблетки с содержанием основного действующего вещества 1 - 5 %.

11. Способ профилактики и лечения заболеваний при помощи фармацевтической композиции, содержащей лактоферрин, *отличающийся* тем, что для профилактики и/или лечения заболеваний и/или токсических состояний используют препарат по п.1.
- 5 12. Способ по п. 11, *отличающийся* тем, что для профилактики и/или лечения токсикозов различной этиологии, инфекций, воспалений применяют внутривенное введение раствора с концентрацией основного действующего вещества 0,01 - 0,025%, в разовой дозе 40 - 60 мг, 1 - 2 раза в день в течение 3 - 10 дней.
- 10 13. Способ по п. 11, *отличающийся* тем, что для профилактики и/или лечения инфекций, воспалений в полых органах применяют внутрисполостное или внутрислизистое введение раствора с концентрацией основного действующего вещества 0,05 - 0,3% в количестве 50 - 100 мл, в зависимости от объема полости, 1-3 раза в день в течение 5 - 30 дней.
- 15 14. Способ по п. 11, *отличающийся* тем, что для очищения ран, гнойных полостей и ускорения грануляции применяют раствор с концентрацией основного действующего вещества 0,1 - 0,3% 2 - 3 раза в день при экспозиции 1 - 4 ч в течение 3 - 15 дней.
- 20 15. Способ по п.11, *отличающийся* тем, что для профилактики и/или лечения ринитов и конъюнктивитов различной этиологии применяют раствор с концентрацией основного действующего вещества 0,075 - 0,3%, в виде капель в нос 5 - 6 раз в день по 3 - 5 капель в каждую ноздрю или в виде глазных капель 3 - 4 раза в день по 1 - 2 капли в каждый глаз соответственно в течение 3 - 7 дней.
- 25 16. Способ по п.11, *отличающийся* тем, что для профилактики и/или лечения токсических состояний, и/или инфекций, и/или воспалений в органах желудочно-кишечного тракта применяют внутрь раствор с концентрацией основного действующего вещества 0,01 - 0,4%, в разовой дозе 40 - 60 мг 1 - 3 раза в день через 2 ч после еды в течение 3 - 15 дней.
- 30 17. Способ по п. 11, *отличающийся* тем, что для профилактики и/или лечения инфекций, и/или воспалений в желудке и кишечнике применяют таблетки с содержанием основного действующего вещества 1 - 5%, в разовой дозе 40 - 60 мг основного действующего вещества 1 - 5%, в разовой дозе 40 - 60 мг основного вещества 2 - 3 раза в день через 2 ч после еды в течение 3 - 15 дней.

18. Способ по п.11, *отличающийся* тем, что для профилактики возникновения злокачественных опухолей применяют внутрь раствор с концентрацией основного действующего вещества 0,01 - 04%, в разовой дозе 40 - 60 мг 1 раз в день через 2 ч после еды в течение 30 дней, курс профилактического приема 5 повторяют 2 - 3 раза в год.
19. Способ по п.11. *отличающийся* тем, что для профилактики возникновения злокачественных опухолей применяют внутрь таблетки с содержанием основного действующего вещества 1 - 5%, в разовой дозе 40 - 60 мг основного вещества 1 раз в день через 2 ч после еды в течение 30 дней; курс 10 профилактического приема повторяют 2 - 3 раза в год.
20. Способ по п. 11, *отличающийся* тем, что для профилактики и/или лечения инфекций и/или воспалений в ротовой полости и/или пищеводе применяют болюсы, предназначенные для медленного рассасывания в ротовой полости, с концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%, в разовой дозе 6 15 - 30 мг основного вещества.
21. Способ по п.11, *отличающийся* тем, что для профилактики и/или лечения инфекций и/или воспалений кожи и слизистых применяют мази с концентрацией основного действующего вещества 0,2 - 1,0%.

20

25

30

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро



(43) Дата международной публикации:
17 января 2002 (17.01.2002)

РСТ

(10) Номер международной публикации:
WO 02/03910 A3

(51) Международная патентная классификация⁷:
A61K 38/40, 35/20, 9/08, 9/20, A61P 31/04, 35/00, 37/02

(RU) [CHISSOV, Valery Ivanovich, Moscow (RU)].

(21) Номер международной заявки: РСТ/RU01/00276

(74) Агент: АНДРУЩАК Галина Николаевна, ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «ПАТЕНТНЫЙ ПОВЕРЕННЫЙ»; 111250 Москва, ул. Авиамоторная, д. 53 [ANDRUSCHAK, Galina Nikolaevna, JOINT STOCK COMPANY "PATENT ATTORNEY", Moscow (RU)].

(22) Дата международной подачи:
9 июля 2001 (09.07.2001)

(25) Язык подачи: русский

(26) Язык публикации: русский

(30) Данные о приоритете:
2000118424 13 июля 2000 (13.07.2000) RU

(81) Указанные государства (национально): AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW.

(71) Заявитель и

(72) Изобретатель: ЯКУБОВСКАЯ Раиса Ивановна [RU/RU]; 119270 Москва, ул. 3-я Фрунзенская, д. 6, кв. 198 (RU) [YAKUBOVSKAYA, Raisa Ivanovna, Moscow (RU)].

(84) Указанные государства (регионально): ARIPO патент (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), евразийский патент (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), патент OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Изобретатели; и

(75) Изобретатели/Заявители (только для (US): БОЙКО Анна Владимировна [RU/RU]; 129164 Москва, ул. Кибальчича, д. 2, корп. 1, кв. 297 (RU) [BOYKO, Anna Vladimirovna, Moscow (RU)]. НЕМЦОВА Елена Романовна [RU/RU]; 123448 Москва, проспект маршала Жукова, д. 50, кв. 27 (RU) [NEMTSOVA, Elena Romanovna, Moscow (RU)]. ОСИПОВА Надежда Анатольевна [RU/RU]; 117571 Москва, проспект Вернадского, д. 119, кв. 151 (RU) [OSIPOVA, Nadezhda Anatolievna, Moscow (RU)]. СЕРГЕЕВА Татьяна Владимировна [RU/RU]; 125195 Москва, ул. Фестивальная, д. 41, кв. 107 (RU) [SERGEEVA, Tatyana Vladimirovna, Moscow (RU)]. ЧИССОВ Валерий Иванович [RU/RU]; 123364 Москва, ул. Свободы, д. 61, корп. 2, кв. 252

Опубликована

С отчётом о международном поиске.

(88) Дата публикации отчёта о международном поиске: 20 июня 2002

В отношении двухбуквенных кодов, кодов языков и других сокращений см. «Пояснения к кодам и сокращениям», публикуемые в начале каждого очередного выпуска Бюллетеня РСТ.

(54) Title: ANTIBACTERIAL, ANTIOXIDANT, IMMUNOMODULING AND ANTICANCEROGENIC PREPARATION AND METHOD FOR USING SAID PREPARATION

(54) Название изобретения: АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ АНТИОКСИДАНТНЫЙ, ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ И АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЙ ПРЕПАРАТ И СПОСОБ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Abstract: The invention relates to medicine, in particular an antibacterial, antioxidant, detoxicating, immunomodulating and anticarcinogenic preparation. The inventive preparation comprises human lactoperrin as an active agent and pharmaceutically acceptable additives used for production of medicaments, and/or medicaments containing the preparation and pharmaceutically acceptable additives, i.e.: a liquid for intravenous injection, a liquid for intracavitary or intravesical injection, a liquid for peroral injection, a liquid for treating a wound surface, a liquid for intranasal application or in the form of eye drops, an ointment, bolus for peroral application, a suppository for rectal and intravaginal application and pills. The inventive method can be used for preventing and curing diseases with the aid of the preparation containing the human lactoferrin. The invention makes it possible to develop a preparation and a medicament based thereon for a moderate cost.

[Продолжение на след. странице]

WO 02/03910 A3



(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и касается антибактериального, антиоксидантного, детоксицирующего, иммуномодулирующего и антиканцерогенного препарата.

Изобретение заключается в том, что препарат содержит человеческий лактоферрин в качестве активного вещества и фармацевтически приемлемые добавки, предназначенный для изготовления лекарственных средств, и/или лекарственные средства, содержащие препарат и фармацевтически приемлемые носители: раствор для внутривенного введения, раствор для внутриполостного или внутрипузырного введения, раствор для перорального введения, раствор для обработки раневых поверхностей, раствор для интраназального применения или в форме глазных капель, мазь, болюсы для перорального применения, суппозитории для ректального или интравагинального применения, таблетки. Способ профилактики и/или лечения заболеваний с использованием препарата, содержащего лактоферрин человека. Изобретение обеспечивает создание доступного по стоимости препарата и лекарственных средств на его основе.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 01 / 00276

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K 38/40, 35/20, 9/08, 9/20; A61P31/04, 35/00, 37/02 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 : A61K 38/40, 35/20, 9/08, 9/20; A61P43/00, 31/04, 35/00, 37/02 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RU 2099065 CI (MOSKOVSKY NAUCHNO-ISSLEDOVATELSKY' ONKOLOGICHESKY INSTITUT im. P. A. GERTSENA MZ RF) 20 December 1997 (20.12.97) the abstract, the claims, columns 5-7	1-21
Y	US 5543392 A (MORINAGA MILK INDUSTRY CO. LTD.) 6 August 1996 (06.08.96) the abstract, the description, columns 4, 8-10, examples	1-21
Y	WO 98/44940 AI (AGENNIX. INC.) 15 October 1998 (15.10.98) the abstract, pages 19, 20, 22, 25 of the description	2-7, 21
Y	EP 0955058 AI (MORINAGA MILK INDUSTRY CO. LTD.) 10 November 1999 (10.11.99), the abstract	10, 17, 19
A	RU 95102930 AI (MOSKOVSKY NAUCHNO-ISSLEDOVATELSKY' ONKOLOGICHESKY INSTITUT im. P. A. GERTSENA MZ RF) 20 December 1997 (20.12.97) the abstract, the claims	1-21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 January 2002 (21.01.02)		Date of mailing of the international search report 31 January 2002 (31.01.02)
Name and mailing address of the ISA/RU		Authorized officer Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №

PCT/RU 01/00276

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 38/40, 35/20, 9/08, 9/20; A61P 31/04, 35/00, 37/02

Согласно международной патентной классификации (МПК-7)

В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-7:

A61K 38/40, 35/20, 9/08, 9/20; A61P 43/00, 31/04, 35/00, 37/02

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	RU 2099065 C1 (МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. П.А. ГЕРЦЕНА МЗ РФ) 20.12.1997, реферат, формула, колонки 5-7	1-21
Y	US 5543392 A (MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.) Aug. 6, 1996, реферат, описание, колонки 4, 8.-10, примеры	1-21
Y	WO 98/44940 A1 (AGENNIX, INC.) 15.10.1998, реферат, описание стр.19, 20, 22, 25	2-7, 21
Y	EP 0955058 A1 (MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.) 10.11.1999, реферат	10,17,19
A	RU 95102930 A1 (МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. П.А. ГЕРЦЕНА) 20.12.1997, реферат, формула	1-21

☐ следующие документы указаны в продолжении графы С.

☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

A документ, определяющий общий уровень техники

E более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее

O документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

P документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета и т.д.

T более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

X документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень

Y документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории

& документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска: 21 января 2002 (21.01.2002)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 31 января 2002 (31.01.2002)

Наименование и адрес Международного поискового органа:
Федеральный институт промышленной собственности
Россия, 121858, Москва, Бережковская наб., 30-1
Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:
А. Модль
Телефон № (095)240-25-91